

Insilico дизайн и оптимизация структур селективных ингибиторов мишени IRAK4

Научный руководитель – Лукин Руслан Юрьевич

Рычкова Анастасия Сергеевна

Студент (магистр)

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: a.rychkova@alumni.nsu.ru

Интерлейкин-1 рецептор-ассоциированная киназа 4 (IRAK4) представляет собой перспективную мишень для терапии онкологических и аутоиммунных заболеваний. Целью данного исследования являлось использование методов генеративного AI-дизайна для разработки новых химических соединений с высоким сродством и селективностью к киназе IRAK4.

В работе предложен фреймворк для анализа взаимодействий белок-лиганд, позволяющий идентифицировать критичные контакты для связывания. Для генерации химических структур использовались генеративные модели Inventum [1,2] и REINVENT [3], адаптированные под геометрию активного сайта IRAK4. Ожидаемая эффективность соединений оценивалась по предсказанному значению $pK_d \leq -7$. Было сгенерировано более 400 полностью сформированных молекулярных структур с периферическими заместителями, демонстрирующих предсказанное сродство к IRAK4 на уровне $pK_d \leq -7$.

Для прогнозирования селективности использовались многозадачные алгоритмы градиентного бустинга и графовые нейронные сети (GNN). Предполагается, что отобранные молекулы проявят активность по IRAK4 в ≥ 100 раз выше, чем по офф-таргет киназам (ВТК, JAK1/2/3, SYK), что снижает риск иммунных осложнений [4]. Кандидаты, прошедшие фильтрацию докингом и ML-моделями, были подвергнуты анализу молекулярной динамики. Стабильность комплексов оценивалась на промежутках 100-500 нс. Критериями устойчивости являлись $RMSD < 2 \text{ \AA}$ и сохранение $\geq 50\%$ ключевых водородных связей.

Фармакокинетический профиль оценивался в соответствии с правилом Липинского. Отбирались соединения с $TPSA \leq 140 \text{ \AA}^2$, умеренным LogP и благоприятным ADMET-профилем [5]. Синтезируемость подтверждалась методами ретросинтетического анализа (путь синтеза $\leq 6-10$ стадий).

Результаты показывают, что комбинация методов SBDD, генеративного дизайна, ML-оценки селективности и MD-симуляций позволяет сформировать пул кандидатов, удовлетворяющих требованиям стабильности, селективности и синтезируемости.

Источники и литература

- 1) Lukin R, Grigorev R, Arkhipov M, et al. Inventum.AI: An Automated Drug Design Platform with Integrated Pseudo-Ligand Representation for Ligand Generation, Binding Site Annotation, and Affinity Prediction. AI4X 2025 International Conference. 2025. <http://openreview.net/forum?id=AS6vZAjepz>
- 2) Evteev S, Ereshchenko A, Adjugim D, et al. Skittles: GNN-Assisted Pseudo-Ligands Generation and Its Application for Binding Sites Classification and Affinity Prediction. Proteins. 2025;93(7):1269-1280.
- 3) Blaschke T. et al. REINVENT 4: Modern AI-driven generative molecule design. J. Cheminform. 2024;16:117.

- 4) Stärk H. et al. Generative deep learning for kinase inhibitor design. *J. Chem. Inf. Model.* 2022;62(22):5548–5559.
- 5) Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;46(1-3):3-26.